

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61L 27/00, A61K 6/033, A61L 31/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/47334 (43) Date de publication internationale: 18 décembre 1997 (18.12.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01045 (22) Date de dépôt international: 11 juin 1997 (11.06.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/07590 14 juin 1996 (14.06.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BIOLAND [FR/FR]; 132, route d'Espagne, F-31100 Toulouse (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LERCH, Alain [FR/FR]; 2, rue Barrau, F-31400 Toulouse (FR). FRAYSSINET, Patrick [FR/FR]; Lieut-dit Le Gaillard, Route de St. Thomas, Saiguede, F-31470 Saint-Lys (FR). (74) Mandataire: CABINET BARRE LAFORGUE & ASSOCIES; 95, rue des Amidonniers, F-31000 Toulouse (FR).			(81) Etats désignés: CN, JP, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING AN IMPLANTABLE COMPOSITE MATERIAL, RESULTING MATERIAL, IMPLANT INCLUDING SAID MATERIAL, AND KIT THEREFOR (54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION D'UN MATERIAU COMPOSITE IMPLANTABLE, MATERIAU OBTENU, IMPLANT COMPRENANT CE MATERIAU ET KIT DE MISE EN OEUVRE (57) Abstract <p>A method for preparing a composite material for implantation into a biological medium, by preparing at least one block of solid porous matrix including at least one calcium salt; preparing a liquid solution hardenable into a solid composition including at least one calcium salt; dipping the matrix block into the liquid solution; and drying and hardening the liquid solution. The resulting composite material, an implant including said material, and a kit for extemporaneously carrying out the method, are also disclosed.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne un procédé de préparation d'un matériau composite destiné à être implanté dans un milieu biologique. On prépare au moins un bloc de matrice solide poreuse comprenant au moins un sel de calcium; on prépare une solution liquide durcissable en composition solide comprenant au moins un sel de calcium; on plonge le bloc de matrice dans la solution liquide, et on fait sécher et durcir la solution liquide. L'invention concerne aussi le matériau composite obtenu, un implant comprenant ce matériau et un kit de mise en oeuvre extemporanée du procédé.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE PREPARATION D'UN MATERIAU COMPOSITE IMPLANTABLE,
MATERIAU OBTENU, IMPLANT COMPRENANT CE MATERIAU
ET KIT DE MISE EN OEUVRE

5 L'invention concerne un procédé de
préparation d'un matériau composite solide destiné à être
implanté dans un milieu biologique humain ou animal,
notamment à titre de substitut osseux ou dentaire ; un
matériau ainsi obtenu ; un implant comprenant un tel
10 matériau et un kit de mise en oeuvre extemporanée de ce
procédé.

Dans tout le texte de la présente demande,
le terme "implant" désigne tout dispositif, appareil,
mécanisme, pièce ou ensemble de pièces, d'origine naturelle
15 ou artificielle, organique ou inorganique, à l'état solide,
biocompatible et implantable dans le corps humain ou
animal, à l'exclusion des compositions fluides, pâteuses ou
divisées.

A titre d'exemples d'implants, on peut
20 citer les prothèses osseuses, dentaires ou maxillo-
faciales, les inserts de comblement, d'obturation ou
d'interface,...

L'utilisation de céramiques poreuses à
pores interconnectés à titre de matériau solide implantable
25 pour substitut osseux a déjà été décrite (voir par exemple
EP-A-0 360 244 et "Osseointegration of macroporous calcium
phosphate ceramics having a different chemical composition"
Frayssinet et al., Biomaterials 1993, Vol. 14, n°6, p 423 -
429). En raison même de leur macroporosité, les matrices
30 solides poreuses biocompatibles implantables telles que les
céramiques, et plus particulièrement les matrices à pores
interconnectés, présentent l'avantage d'augmenter la
surface d'échange avec le milieu biologique, d'être
biorésorbables, de faciliter la revascularisation des
35 tissus et de posséder d'excellentes propriétés
ostéoconductrices. En outre, on peut déposer par
précipitation des agents de croissance dans les pores.

Néanmoins, ces céramiques poreuses sont par

nature fragiles et friables et ne peuvent pas aisément être mises en forme par le praticien lors de l'opération. En outre, il n'est pas non plus possible de fixer des vis ou chevilles dans ces céramiques. De ce fait, l'utilisation
5 pratique de ces céramiques est aujourd'hui limitée aux rares cas où il est certain, à l'avance, que le matériau n'aura pas à être retaillé et ajusté extemporanément, ni à supporter des vis de fixation.

En outre, les céramiques poreuses
10 présentent une faible résistance mécanique (2 à 4 MPa en compression), insuffisante dans de nombreuses applications, par exemple lorsqu'une remise en charge du site d'implantation avant cicatrisation est nécessaire.

Par ailleurs, on connaît (par exemple EP-A-
15 0 639 366) des ciments hydrauliques phosphocalciques biocompatibles implantables, c'est-à-dire des compositions fluides ou pâteuses durcissables, permettant de réaliser des montages prothétiques ou des comblements lors d'opérations chirurgicales orthopédiques. Ces ciments sont
20 facilement malléables par le praticien, mais ne peuvent pas être utilisés pour réaliser des implants solides tels que des prothèses osseuses dont la forme générale doit être prédéfinie, qui doivent résister dès l'implantation à de fortes contraintes et/ou dans lesquels on doit visser des
25 vis pour la fixation d'autres éléments ou organes. Ainsi, ces ciments ne sont utilisés que pour coller des implants ou organes entre eux, ou parfois comme matériau de comblement dans les sites non exposés à de fortes contraintes.

30 Dans ce contexte, l'invention vise à proposer un matériau composite et son procédé de préparation, qui est destiné à être implanté dans un milieu biologique (corps humain ou animal), qui présente les avantages des céramiques poreuses à pores interconnectés
35 (résorption rapide et complète, ostéoconduction...), mais qui présente des propriétés mécaniques améliorées.

L'invention vise en particulier à proposer un matériau composite implantable apte à être utilisé dans

la composition d'un implant, et qui peut être facilement mis en forme, taillé, coupé, fraisé..., notamment par le praticien lors de la pose de l'implant.

L'invention vise aussi à proposer un tel
5 matériau apte à subir des contraintes dès l'implantation.

L'invention vise aussi à proposer un tel matériau dans lequel on peut insérer et fixer des chevilles ou des vis telles que des vis auto-foreuses et qui procure un bon maintien de ces vis.

10 L'invention vise aussi à proposer un matériau composite implantable résorbable par un milieu biologique, et dont la résistance en compression est équivalente à celle de l'os naturel, notamment supérieure à 10 MPa, plus particulièrement de l'ordre de 20 MPa.

15 L'invention vise aussi à proposer un tel matériau composite dont la cinétique de résorption dans le milieu biologique peut être connue et ajustée avant l'implantation.

L'invention vise aussi à proposer un
20 procédé de préparation d'un tel matériau composite.

L'invention vise également à proposer un implant prothétique osseux comprenant un matériau présentant les avantages sus-mentionnés.

L'invention vise également à proposer un
25 procédé de fabrication de cet implant.

L'invention vise plus particulièrement à proposer un procédé de préparation d'un matériau composite et un procédé de fabrication d'implants, notamment de substituts osseux ou dentaires, particulièrement simples,
30 rapides et qui peuvent être mis en oeuvre au moins partiellement par le praticien peu de temps avant l'opération, voire même pendant l'opération.

Pour ce faire, l'invention concerne un procédé de préparation d'un matériau composite destiné à
35 être implanté dans un milieu biologique humain ou animal, caractérisé en ce que :

. on choisit ou on prépare préalablement au moins un bloc d'une matrice solide poreuse biocompatible

comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium,

5 . on prépare, indépendamment de la matrice solide, une solution liquide durcissable adaptée pour former, après durcissement, une composition solide biocompatible durcie d'un ciment hydraulique comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les
10 carbonates de calcium, et qui est adaptée pour être entièrement résorbable par le milieu dans lequel l'implant doit être implanté,

 . on plonge le bloc de matrice dans la solution liquide, avant son durcissement, pendant une durée
15 adaptée pour que celle-ci imprègne et remplisse le volume poreux du bloc de matrice à coeur,

 . on fait ensuite sécher et durcir la solution liquide en composition solide.

Avantageusement et selon l'invention, on
20 met ensuite en forme chaque bloc de matériau composite ainsi obtenu.

Avantageusement et selon l'invention, on choisit ou on prépare au moins un bloc entièrement poreux - notamment macroporeux- et de préférence de porosité au
25 moins sensiblement homogène dans tout le volume du bloc.

L'invention concerne aussi un matériau composite obtenu par un procédé selon l'invention. Ainsi, l'invention concerne un matériau composite destiné à être implanté dans un milieu biologique humain ou animal
30 caractérisé en ce qu'il comprend :

a) une matrice solide poreuse biocompatible ayant une composition chimique comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de
35 calcium,

b) une composition solide, compacte, non divisée, biocompatible d'un ciment hydraulique durci comprenant majoritairement au moins un sel de calcium

choisi parmi les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium, cette composition solide remplissant le volume poreux de la matrice et étant adaptée pour être entièrement résorbable dans ledit milieu.

5 Avantageusement et selon l'invention, la composition solide est choisie pour présenter elle-même une résistance à la compression supérieure à 10 MPa, notamment comprise entre 20 MPa et 50 MPa.

10 Par ailleurs, avantageusement et selon l'invention, la composition solide est choisie pour présenter un module d'Young compris entre 700 MPa et 1000 MPa.

15 Plus particulièrement et selon l'invention, la composition solide comprend majoritairement du phosphate dicalcique dihydraté $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (DCPD).

20 En outre, avantageusement et selon l'invention, la composition solide est du type obtenu par mélange d'une poudre de phosphate tricalcique β dans une solution d'acide orthophosphorique que l'on laisse durcir à température ambiante.

25 Avantageusement et selon l'invention, la matrice est également adaptée pour être entièrement résorbable dans ledit milieu, et la composition solide est adaptée pour présenter une cinétique de résorption dans ledit milieu plus rapide que celle de la matrice ; et la composition solide est adaptée pour être résorbable dans ledit milieu en une durée inférieure à trois mois, notamment de l'ordre de quelques semaines.

30 Avantageusement et selon l'invention, la matrice est une matrice minérale entièrement poreuse, notamment une céramique macroporeuse (c'est-à-dire dont la porosité est supérieure à sa porosité théorique et dont les pores ont une dimension moyenne comprise entre 50 μm et 2000 μm), de préférence à pores interconnectés. La dimension moyenne des pores est avantageusement comprise
35 entre 200 μm et 500 μm .

 Avantageusement et selon l'invention, la matrice présente une porosité au moins sensiblement

homogène dans tout son volume, qui peut être comprise entre 5 % et 85 %, notamment entre 50 % et 85 %.

Avantageusement et selon l'invention, la matrice est choisie pour présenter une résistance à la compression comprise entre 1 MPa et 6 MPa, et un module d'Young compris entre 10 MPa et 200 MPa.

Ainsi, avantageusement et selon l'invention, la matrice comprend une proportion X en poids d'hydroxyapatite (HAP) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, et une proportion Y en poids de phosphate tricalcique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Avantageusement et selon l'invention, le matériau est caractérisé en ce que $X + Y = 100\%$. Par exemple et selon l'invention, X est de l'ordre de 75 % et Y de l'ordre de 25 %.

Avantageusement et selon l'invention, la matrice et/ou la composition solide (ciment) incorpore(nt) au moins un agent bioactif. Grâce à l'invention, la cinétique de libération in situ d'un tel agent bioactif peut être contrôlée aisément puisqu'elle correspond au moins sensiblement à la cinétique de résorption de la matrice et/ou de la composition solide. Selon l'invention, on peut donc incorporer dans la matrice un agent bioactif dont la cinétique de libération doit être lente, par exemple prolongée sur plusieurs mois, et dans le ciment un agent bioactif dont la cinétique de libération doit être rapide, par exemple limitée à quelques semaines.

L'invention concerne également un implant, et plus particulièrement un substitut osseux ou dentaire solide, qui est caractérisé en ce qu'il comprend un matériau selon l'invention.

Avantageusement, un implant selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend au moins une portion constituée d'un matériau selon l'invention destinée à être placée au contact d'un milieu biologique humain ou animal, notamment d'un tissu osseux.

L'invention concerne aussi un kit de mise en oeuvre extemporanée d'un procédé selon l'invention, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un bloc d'une

matrice solide poreux biocompatible et une dose de chacun des constituants nécessaires pour obtenir ladite solution liquide formant, après durcissement, la composition solide biocompatible. Le kit selon l'invention comprend par
5 exemple un bloc de céramique macroporeuse phosphocalcique, une dose de poudre de phosphate tricalcique β avec 2,5 % de pyrophosphate de sodium anhydre et une dose de solution d'acide orthophosphorique de concentration comprise entre 1 et 5 mol/l, notamment entre 3,5 et 4,5 mol/l. Le rapport de
10 la masse (en g) de poudre sur le volume (en ml) de la dose d'acide est compris entre 0,5 et 5, notamment entre 1 et 2.

L'invention concerne aussi un matériau, un implant, un procédé, et un kit, comprenant en combinaison tout ou partie des caractéristiques mentionnées ci-dessus
15 ou ci-après.

La description qui suit présente des exemples de préparation d'un matériau et d'un implant conformes à l'invention.

EXEMPLE 1 :

20 1) On prépare dans un mélangeur de 15 l, une barbotine comprenant 1625 g d'hydroxyapatite en poudre et 875 g de phosphate tricalcique β en poudre, 45 g de polyélectrolite synthétique sans alcalis (dispersant liquide), 30 g de polyoxyde d'éthylène en poudre (liant
25 organique), et 1165 ml d'eau.

On plonge des cylindres de 10 mm de diamètre et 10 mm de hauteur d'une mousse de polyuréthane dans cette barbotine et on imprègne chaque cylindre de mousse à coeur par malaxage jusqu'à obtenir un taux
30 d'imprégnation (rapport de la masse de barbotine sur la masse de mousse) de 25.

On place la mousse imprégnée dans un four à une température de 1150 °C pendant 15 min. Après refroidissement du four, on obtient une céramique
35 macroporeuse, les composants organiques s'étant évaporés. Cette céramique présente une porosité de 75 %. Il est connu que cette céramique est entièrement résorbable en milieu biologique au bout d'environ 18 mois.

La résistance à la compression de la céramique est mesurée en soumettant un cylindre de 10 mm de diamètre et 10 mm de hauteur à un essai de compression. La résistance à la compression est de 1 MPa et le module d'Young est de 20 MPa.

2) On prépare une poudre de phosphate tricalcique β (TCP) par réaction à 1150 °C pendant 180 min d'hydroxyapatite et de phosphate dicalcique dihydraté.

On mélange 2,954 g de TCP avec 0,046 g de pyrophosphate de sodium anhydre en poudre.

On verse ces 3 g de poudre dans 2,3 ml de solution aqueuse d'acide orthophosphorique 4 M et d'acide sulfurique 0,1 M.

Après 30 s à 1 min de réaction, on obtient un mélange homogène de solution liquide durcissable.

3) On immerge 4 cylindres de la céramique macroporeuse préparée en 1) dans cette solution liquide durcissable pendant une durée de l'ordre de 20 s, jusqu'à ce que toutes les bulles d'air soient évacuées des pores.

4) On retire les cylindres imprégnés de la solution et on les laisse sécher à l'air libre. On constate un durcissement de la solution au bout d'environ 5 min en une composition solide, compacte, non divisée remplissant le volume poreux de la céramique.

Après cinq jours (évaporation de l'eau), on réalise des essais de compression. La résistance en compression obtenue est de 15 MPa et le module d'Young est de 400 MPa.

5) On constate que les cylindres peuvent être coupés à la scie en laissant un état de surface parfait.

On réalise un avant-trou par perçage dans un cylindre et on introduit une vis d'ostéosynthèse dans cet avant-trou à l'aide d'un tourne-vis. On constate que le matériau conserve sa cohésion et n'est pas détérioré, notamment autour de la vis qui est parfaitement maintenue en place.

6) On utilise la solution durcissable

obtenue en 2) pour préparer des cylindres de 5 mm de diamètre et 10 mm de hauteur que l'on plante dans les condyles d'une série de 12 lapins.

Les lapins ont été sacrifiés à 15 jours, 5 6 semaines, 10 semaines et 16 semaines après implantation et les sites d'implantation ont été examinés histologiquement.

Il a été constaté que dans les deux premières semaines, une apposition de trabécules osseux se fait à la surface de l'implant. Des grains de matériaux 10 sont retrouvés dans le tissu stomal présent entre les trabécules ainsi que dans les trabécules néoformés.

A six et neuf semaines, les cylindres sont fragmentés et des trabécules osseux ont pénétré dans tout 15 le volume des cylindres entourant les fragments. Ces fragments sont en contact du tissu osseux néoformé sans aucune interposition fibreuse. De très nombreux fragments sont en voie d'être totalement intégrés dans le tissu osseux.

20 A treize semaines, le phénomène de fragmentation est accentué ainsi que celui d'intégration osseuse. Plus de la moitié du volume de l'implant a disparu à cette date.

En conclusion, la composition solide 25 imprégnant des pores est entièrement résorbable dans un milieu biologique et présente une cinétique de résorption plus rapide que la matrice.

EXEMPLE 2 :

1) On prépare dans un mélangeur de 15 l, 30 une barbotine comprenant 1625 g d'hydroxyapatite en poudre et 875 g de phosphate tricalcique β en poudre, 45 g de polyélectrique synthétique sans alcalis (dispersant liquide), 30 g de polyoxyde d'éthylène en poudre (liant organique), et 1165 ml d'eau.

35 On plonge des cylindres de 10 mm de diamètre et 10 mm de hauteur d'une mousse de polyuréthane dans cette barbotine et on imprègne chaque cylindre de mousse à coeur par malaxage jusqu'à obtenir un taux

d'imprégnation (rapport de la masse de barbotine sur la masse de mousse) de 30.

On place la mousse imprégnée dans un four à une température de 1150 °C pendant 15 min. Après refroidissement du four, on obtient une céramique macroporeuse, les composants organiques s'étant évaporés. Cette céramique présente une porosité de 68 %.

La résistance à la compression de la céramique est mesurée en soumettant un cylindre de 10 mm de diamètre et 10 mm de hauteur à un essai de compression. La résistance à la compression est de 3 MPa et le module d'Young est de 80 MPa.

On prépare ensuite, suivant les mêmes étapes 2) 3), et 4) que dans l'exemple 1, un matériau composite selon l'invention. Les mêmes essais et constatations que celles mentionnées en 4) et 5) dans l'exemple 1 sont faits, avec les mêmes résultats, avec le matériau composite obtenu dans cet exemple 2. Après cinq jours (évaporation de l'eau), on réalise des essais de compression. La résistance en compression obtenue est de 20 MPa et le module d'Young est de 500 MPa..

EXEMPLE 3 :

On prépare un matériau composite selon l'invention comme à l'exemple 2, à partir d'une matrice macroporeuse de phosphate de calcium constituée de 75 % (en poids) d'hydroxyapatite, et 25 % (en poids) de phosphate tricalcique β . La porosité de cette matrice est de 70 % et la taille moyenne des pores mesurée est de 500 μ m. Tous les pores sont interconnectés. Cette matrice est immergée dans une solution liquide durcissable de DCPD.

Le matériau composite obtenu après durcissement est formé de cylindres de 8 mm de diamètre et 15 mm de longueur que l'on implante dans des trous de 9 mm réalisés dans les condyles externes de 12 moutons. Sur chaque animal, on implante dans un condyle fémoral un cylindre de matériau composite selon l'invention, et sur l'autre condyle, un cylindre de même dimension formé uniquement de la matrice de céramique macroporeuse de

phosphate de calcium utilisée pour réaliser le matériau composite selon l'invention, c'est-à-dire, telle qu'elle se présente avant immersion dans la solution du liquide durcissable.

5 Quatre moutons sont sacrifiés successivement à 20 jours, 60 jours, 120 jours après l'implantation, et les sites d'implantation sont examinés histologiquement.

 Au bout de 20 jours, aucun des implants n'a
10 été ostéointégré. Quelques trabécules de tissu osseux se forment dans le tissu entourant les implants. Ces trabécules proviennent généralement des bords de la cavité osseuse et s'étendent vers l'implant. Les pores des implants formés de matrice seule sont envahis par du tissu
15 fibreux, et des trabécules sont parfois trouvés en contact avec la surface externe de la matrice céramique.

 Concernant les cylindres de matériau composite selon l'invention, des trabécules osseux sont souvent formés à la surface de l'implant et certains sont
20 insérés dans le ciment qui montre des marques de dégradation dans ces zones. Quelques grains ayant une dimension de quelques micromètres ont été éliminés, ce qui forme des vides dans les pores cimentés dans lesquels une matrice extra-cellulaire s'est formée. Ces grains ont été
25 phagocytés par des macrophages mononucléés à la périphérie de l'implant.

 A 60 jours, les implants de matrice seule sont partiellement intégrés, avec une croissance osseuse à la surface des pores externes. La partie centrale de la
30 matrice contient toujours du tissu fibreux dans lequel des cellules mononucléées contenant des particules de céramiques sont visibles.

 Concernant les implants de matériau composition selon l'invention, on constate une croissance
35 progressive de tissu osseux dans les pores externes au sein desquels le ciment a été lentement remplacé par le tissu osseux. La plupart des cristallites de ciment situées à proximité de la surface sont revêtues d'une substance

protéique. Ces cristallites ont été phagocytées et dégradées par des macrophages. De nombreux ostéoblastes se distinguent à la surface des agrégats minéraux. La localisation des ostéoblastes à la surface semble démontrer
5 un processus de différenciation préférentielle. Tous les fragments de ciment n'ont pas été dégradés par les macrophages. Certains sont incorporés dans la matrice osseuse qui a été formée dans les pores. Une certaine dégradation de la matrice céramique est également
10 constatée.

A 120 jours, une croissance du tissu osseux dans la totalité des cylindres a été constatée avec une dégradation majeure. La totalité des pores des implants de matériau selon l'invention ne comprennent plus de ciment,
15 celui-ci se retrouvant dans les particules minérales dans des macrophages. Quelques îlots de macrophages sont présents dans la cavité de moelle osseuse du tissu osseux. Des îlots de macrophage ont phagocyté le tissu osseux, mais aucune résorption exagérée d'os n'a pu être constatée à
20 proximité immédiate des implants.

Par contre, les implants de matrice céramique seule sont totalement intégrés et présentent des signes de résorption.

Les mesures histomorphométriques indiquent
25 que la quantité d'os et le taux d'ossification sont plus importants dans les implants de matériau composite selon l'invention que dans les implants formés de matrice céramique poreuse seule.

Ces essais démontrent que la formation d'un
30 tissu osseux à la surface du matériau selon l'invention est précédée d'un dépôt de matrice de protéines qui pourrait n'être pas toujours associé à une synthèse par des cellules ostéogéniques à proximité immédiate. Cette matrice qui a pénétré les micropores du matériau n'était pas minéralisée
35 et semblait être un préalable à la formation osseuse par les ostéoblastes.

Le processus de formation osseuse est très actif dans les zones de dégradation du ciment. La présence

des macrophages qui avaient phagocyté les cristaux de phosphate de calcium n'a pas déclenché l'activation des ostéoclastes comme le démontre l'absence d'ostéolyse du tissu osseux qui a envahi la céramique. De plus, il semble
5 que la formation d'os a été accrue par la présence du ciment sans que l'on puisse donner une explication claire à ce phénomène. Une explication possible serait que ce phénomène soit lié à la dégradation du ciment de phosphate de calcium. La complexité de l'activation des macrophages
10 et le grand nombre de produits qui peuvent être synthétisés par ces cellules pourrait expliquer également partiellement ces résultats.

En conclusion, le matériau composite selon l'invention présente aussi bien des propriétés mécaniques
15 que des propriétés biologiques améliorées.

REVENDEICATIONS

1/ - Procédé de préparation d'un matériau composite destiné à être implanté dans un milieu biologique humain ou animal, caractérisé en ce que :

5 . on choisit ou on prépare préalablement au moins un bloc d'une matrice solide poreuse biocompatible comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium,

10 . on prépare, indépendamment de la matrice solide, une solution liquide durcissable adaptée pour former, après durcissement, une composition solide biocompatible durcie d'un ciment hydraulique comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les
15 phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium, et qui est adaptée pour être entièrement résorbable par le milieu dans lequel l'implant doit être implanté,

20 . on plonge le bloc de matrice dans la solution liquide, avant son durcissement, pendant une durée adaptée pour que celle-ci imprègne et remplisse le volume poreux du bloc de matrice à coeur,

. on fait ensuite sécher et durcir la solution liquide en composition solide.

25 2/ - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on met ensuite en forme chaque bloc de matériau composite ainsi obtenu.

30 3/ - Matériau composite destiné à être implanté dans un milieu biologique humain ou animal, susceptible d'être obtenu par un procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il comprend :

a) une matrice solide poreuse biocompatible ayant une composition chimique comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les phosphates de
35 calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium,

b) une composition solide, compacte, non divisée, biocompatible d'un ciment hydraulique durci

comprenant majoritairement au moins un sel de calcium choisi parmi les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium, cette composition solide remplissant le volume poreux de la matrice et étant
5 adaptée pour être entièrement résorbable dans ledit milieu.

4/ - Matériau selon la revendication 3, caractérisé en ce que la composition solide est choisie pour présenter une résistance à la compression supérieure à 10 MPa, notamment comprise entre 20 MPa et 50 MPa.

10 5/ - Matériau selon l'une des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que la composition solide est choisie pour présenter un module d'Young compris entre 700 MPa et 1000 MPa.

15 6/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que la composition solide comprend majoritairement du phosphate dicalcique dihydraté $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

20 7/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 6, caractérisé en ce que la composition solide est du type obtenu par mélange d'une poudre de phosphate tricalcique β dans une solution d'acide orthophosphorique.

25 8/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisé en ce que la matrice est adaptée pour être entièrement résorbable dans ledit milieu, et en ce que la composition solide est adaptée pour présenter une cinétique de résorption dans ledit milieu plus rapide que celle de la matrice.

30 9/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 8, caractérisé en ce que la composition solide est adaptée pour être résorbable dans ledit milieu en une durée inférieure à trois mois.

35 10/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 9, caractérisé en ce que la matrice est une céramique macroporeuse.

11/ - Matériau selon la revendication 10, caractérisé en ce que la matrice présente des pores interconnectés.

12/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 11, caractérisé en ce que la matrice présente une porosité comprise entre 5 % et 85 %.

13/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 12, caractérisé en ce que la matrice est choisie pour présenter une résistance à la compression comprise entre 1 MPa et 6 MPa.

14/ - Matériau selon l'une des revendications 3 à 12, caractérisé en ce que la matrice est choisie pour présenter un module d'Young compris entre 10 MPa et 200 Mpa.

15/ - Matériau selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la matrice comprend une proportion X en poids d'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, et une proportion Y en poids de phosphate tricalcique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

16/ - Matériau selon la revendication 15, caractérisé en ce que :

$$X + Y = 100 \%$$

17/ Matériau selon la revendication 16, caractérisé en ce que X est de l'ordre de 75% et Y de l'ordre de 25%.

18/ - Implant caractérisé en ce qu'il comprend un matériau selon l'une des revendications 3 à 17.

19/ - Implant caractérisé en ce qu'il comprend au moins une portion en un matériau selon l'une des revendications 3 à 17, destinée à être placée au contact d'un milieu biologique humain ou animal, notamment d'un tissu osseux.

20/ - Kit de mise en oeuvre extemporanée d'un procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un bloc d'une matrice solide poreuse biocompatible, et une dose de chacun des constituants nécessaires pour obtenir la solution liquide formant la composition solide biocompatible.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00 A61K6/033 A61L31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 029 (C-0904), 24 January 1992 & JP 03 242364 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 29 October 1991, see abstract ---	1,2
A	DE 43 02 072 A (HERBST BREMER GOLDSCHLAEGEREI) 28 July 1994 see column 1, line 45 - line 63 see column 2, line 8 - line 22 ---	3-17
A	US 4 626 392 A (KONDO KAZUO ET AL) 2 December 1986 see column 2, line 18 - column 3, line 4; claims --- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 August 1997

Date of mailing of the international search report

11.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Cousins-Van Steen, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01045

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 091 344 A (ENOMOTO RYO ET AL) 25 February 1992	
A	EP 0 639 366 A (KINGSTAR TECHNOLOGY LIMITED UK) 22 February 1995 cited in the application	
A	EP 0 360 244 A (ASAHI OPTICAL CO LTD) 28 March 1990 cited in the application	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In :tional Application No

PCT/FR 97/01045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4302072 A	28-07-94	AU 5969994 A WO 9416666 A EP 0682511 A	15-08-94 04-08-94 22-11-95
US 4626392 A	02-12-86	JP 1036381 B JP 1551729 C JP 60203262 A JP 1036382 B JP 1551730 C JP 60203263 A	31-07-89 23-03-90 14-10-85 31-07-89 23-03-90 14-10-85
US 5091344 A	25-02-92	JP 1197373 A WO 9313030 A US 5273941 A US 5204319 A JP 2051475 A	09-08-89 08-07-93 28-12-93 20-04-93 21-02-90
EP 0639366 A	22-02-95	NONE	
EP 0360244 A	28-03-90	CA 1324882 A DE 68911811 D DE 68911811 T JP 2167868 A US 5171720 A	07-12-93 10-02-94 09-06-94 28-06-90 15-12-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No
PCT/FR 97/01045

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61L27/00 A61K6/033 A61L31/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61L A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 029 (C-0904), 24 janvier 1992 & JP 03 242364 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 29 octobre 1991, voir abrégé	1,2
A	DE 43 02 072 A (HERBST BREMER GOLDSCHLAEGEREI) 28 juillet 1994 voir colonne 1, ligne 45 - ligne 63 voir colonne 2, ligne 8 - ligne 22	3-17
A	US 4 626 392 A (KONDO KAZUO ET AL) 2 décembre 1986 voir colonne 2, ligne 18 - colonne 3, ligne 4; revendications	1,2
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 août 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11.09.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Cousins-Van Steen, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D...nde Internationale No
PCT/FR 97/01045

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 5 091 344 A (ENOMOTO RYO ET AL) 25 février 1992	
A	--- EP 0 639 366 A (KINGSTAR TECHNOLOGY LIMITED UK) 22 février 1995 cité dans la demande	
A	--- EP 0 360 244 A (ASAHI OPTICAL CO LTD) 28 mars 1990 cité dans la demande -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

D n° de l'Internationale No

PCT/FR 97/01045

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4302072 A	28-07-94	AU 5969994 A WO 9416666 A EP 0682511 A	15-08-94 04-08-94 22-11-95
US 4626392 A	02-12-86	JP 1036381 B JP 1551729 C JP 60203262 A JP 1036382 B JP 1551730 C JP 60203263 A	31-07-89 23-03-90 14-10-85 31-07-89 23-03-90 14-10-85
US 5091344 A	25-02-92	JP 1197373 A WO 9313030 A US 5273941 A US 5204319 A JP 2051475 A	09-08-89 08-07-93 28-12-93 20-04-93 21-02-90
EP 0639366 A	22-02-95	AUCUN	
EP 0360244 A	28-03-90	CA 1324882 A DE 68911811 D DE 68911811 T JP 2167868 A US 5171720 A	07-12-93 10-02-94 09-06-94 28-06-90 15-12-92